

سندرم شبه اسکرودرمی معرفی یک بیمار نادر (سندرم ورنر)

چکیده

سندرمهای شبه اسکرودرمی بیماریهایی هستند که بیماری اسکرودرمی را تقلید می‌کنند. یکی از این بیماریها سندرم ورنر (Werner) است که مشخصه آن پیری زودرس، آلوپسی، تظاهرات پوستی مشابه اسکرودرمی، هیپرپیگمانتاسیون، دیستروفی ناخن، هیپوگنادیسم، مقاومت به انسولین، استئوپوروز، کاتاراکت زودرس و استعداد ابتلا به انواعی از بدخیمیها می‌باشد. تشخیص زودرس این سندرم از نظر پرهیز از درمانهای سنگین اسکرودرمی، پایش و کنترل بدخیمیهای ثانویه و بیماریهای زودرس عروق کرونر قلب حائز اهمیت است. در این گزارش یک مورد سندرم ورنر به عنوان یکی از بیماریهای ژنتیک با تظاهرات پوستی مشابه اسکرودرمی معرفی می‌شود. بیمار مردی ۴۸ ساله بود که از حدود ۷ سال پیش با تشخیص اسکرودرمی تحت درمان با د-پنسیلامین قرار داشت و به علت زخم مزمن پا مراجعه کرده بود. با توجه به ویژگیهای خاص بیمار مانند موهای خاکستری، سابقه عمل جراحی دو طرفه، کاتاراکت، عدم تطابق سن ظاهری بیمار با سن تقویمی و وجود یک مورد مشابه مشکوک در سابقه فامیلی به فکر یکی از سندرمهای ژنتیکی مقلد اسکرودرمی افتادیم که در راس آنها سندرم ورنر قرار داشت.

*دکتر محمدباقر اولیاء I

دکتر انوشه حقیقی II

دکتر علی جوادزاده III

کلیدواژه‌ها: ۱- سندرم ورنر ۲- پیری زودرس ۳- سندرم شبه اسکرودرمی

۴- اسکروز سیستمیک

مقدمه

اسکرودرمی یک بیماری سیستمیک بافت همبند با علت نامشخص است که با پدیده رینود، سفتی پوست و درگیری ارگانهای داخلی مشخص می‌شود. علاوه بر اسکرودرمی، مواردی وجود دارند که تظاهرات پوستی این بیماری را که از بهترین شاخصهای بالینی اسکرودرمی است، تقلید می‌کنند. بهترین نمونه‌های مقلد این بیماری شامل Scleredema adultorum of Buscke، فاشییت ائوزینوفیلی، پورفیری پوستی تأخیری، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و بالاخره تعدادی از سندرمهای ژنتیکی که در رأس آنها سندرم ورنر و بیماری فنیلکتونوری قرار دارد، می‌باشند. آقای Otto werner در سال ۱۹۰۴ چهار عضو یک خانواده با اسکرودرمی و کاتاراکت را گزارش

کرد(۱). در سال ۱۹۸۵ معیارهای تشخیصی برای سندرم ورنر توسط Goto پیشنهاد شد(۲) که این معیارها عبارتند از: ۱- حالت خاص ظاهری شامل قد کوتاه، وزن کم، اندامهای نحیف و لاغر، چهره شبیه پرنندگان، ۲- تغییرات پوستی شبه اسکرودرمی شامل آتروفی پوست و عضلات، هیپرکراتوز، تلانژکتازی، سفتی و هیپرپیگمانتاسیون، ۳- علائم و نشانگان پیری زودرس شامل آلوپسی، موهای خاکستری، کاتاراکت دو طرفه زودرس، ۴- اختلالات اندوکراین شامل دیابت، هیپوگنادیسم، ۵- اختلالات ادراکی، ۶- تومورهای بدخیم، ۷- ازدواج فامیلی.

از سال ۱۹۰۴ تا سال ۱۹۹۶، ۱۲۰۰ مورد از بیماری گزارش گردیده است(۳). شیوع سندرم ورنر در ژاپن، ۳۰۰

این مقاله در سیزدهمین کنگره بیماریهای داخلی در تهران اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۱ ارائه شده است.

(I) استادیار گروه داخلی، روماتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد(*مؤلف مسؤول).

(II) استادیار گروه داخلی، روماتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی هرمزگان، بوشهر.

(III) استادیار گروه داخلی، روماتولوژیست، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

یک مورد، مشابه بیماری وی در شرح حال دقیق از فامیل در دختر عمه مادر بیمار که منجر به فوت در میانسالی شده بود، وجود داشت.

در معاینه بالینی، بیمار قد ۱۴۸ سانتیمتر و وزن ۴۷ کیلوگرم داشت. فشار خون ۱۷۰/۹۰ میلیمتر جیوه و سایر علائم حیاتی طبیعی بودند.

به علت عمل جراحی کاتاراکت بیمار از عینک بسا دیوپتر بالا استفاده می‌کرد.

صدای بیمار خشن بود و طاسی مردانه با موهای خاکستری جلب توجه می‌کرد (شکل شماره ۱).

در سمع قلب سوفل سیستولیک گرید II در لبه چپ استرنوم شنیده می‌شد.

ضایعات هیپرپیگمانته پوستی در سرتاسر پوست بدون تلازکتازی مشاهده می‌شد.

پوست بیمار سفت بود اما این سفتی فقط محدود به قسمتهای دیستال اندام تحتانی بود.

بیمار در هر ۱۰۰ میلیون نفر برآورد شده است (۴).

در سال ۱۹۹۲ Khraishi و همکاران یک بیمار مبتلا به سندرم ورنر با استئوسارکوم را با تظاهرات مشابه اسکرودرمی معرفی کردند (۵).

ما در این مطالعه علاوه بر بررسی مقالات، یک مرد ۴۸ ساله با سندرم ورنر را که حدود ۱۰ سال به عنوان اسکرودرمی تحت بررسی و درمان بوده است، معرفی می‌کنیم.

معرفی بیمار

بیمار مردی ۴۸ ساله بود که سالهای متمادی به عنوان اسکرودرمی تحت بررسی و درمان بوده است و در مراجعه اخیر به علت زخم مقاوم به درمان پشت پاشنه پای چپ بستری شده بود.

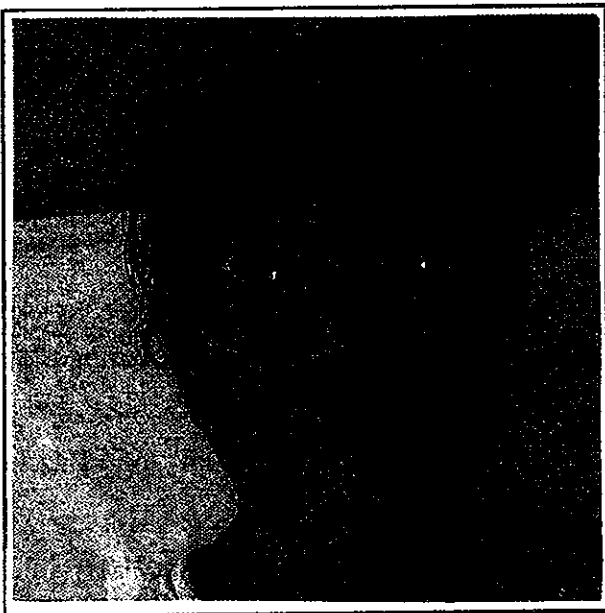
ضایعه اولیه از حدود ۱ ماه پیش از مراجعه ظاهر شده بود و با وجود مراقبتهای موضعی و درمانهای مکرر آنتی‌بیوتیکی بهبودی نداشته و ابعاد زخم گسترش یافته بود.

بیمار از سفتی پوست و اختلال رشد فیزیکی از اوایل کودکی شکایت داشت و در سن ۲۷ سالگی به علت کاتاراکت دو طرفه مورد عمل جراحی قرار گرفته بود.

وی به مدت حداقل ۳ سال با تشخیص اسکرودرمی تحت درمان با دی - پنی‌سیلیمین بوده است همچنین در سن ۴۱ سالگی با شکایت سرفه و خلط خونی و با تشخیص سل ریوی تحت درمان قرار گرفت.

هیچ شرح حال و سابقه‌ای به نفع پدیده رینود، اختلالات حرکتی مری یا تماس شغلی با ماده خاصی وجود نداشت.

پدر و مادر بیمار ارتباط فامیلی نسبتاً نزدیک داشتند و ۲ برادر و ۱ خواهر بیمار سالم بودند.



تصویر شماره ۱ - تصویر رخ بیمار با تظاهرات پروژریک کاتاراکت دو طرفه عمل شده موهای کم پشت (sparse) و خاکستری

یک ضایعه بزرگ و زخمی پوست به ابعاد ۳۲×۵۵ میلیمتر با بوی تعفن در قسمت خلف پاشنه پای چپ بیمار دیده می‌شد.

بیوپسی پوست بیمار از لبه زخم التهاب حاد و مزمن همراه با اولسر را نشان داد اما شواهدی از اسکرودرمی دیده نشد.

ضایعه پوستی بیمار با درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیکی (شامل گرم منفی - گرم مثبت و بی‌هوازی) و مراقبتهای موضعی بتدریج بهبود یافت.

بحث

سندرم ورنر یک بیماری ژنتیک نادر است که به علت موتاسیون ژنی در ژن هلیکاز (WRN) کسه روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۸ قرار دارد، ایجاد می‌شود (۶).

تشخیص ورنر براساس یافته‌های بالینی می‌باشد و ممکن است با شاهدهای آزمایشگاهی تأیید گردد که این شاهدها شامل افزایش دفع ادراری اسید هیالورونیک و جستجوی موتاسیون ژنی هستند (۷ و ۸).

تشخیص سندرم ورنر در بیمار ما بر اساس تظاهرات کلاسیک سندرم ورنر بود که توسط آقای ورنر شرح داده شده است البته به علت تشابه زیاد بین این سندرم و بیماری اسکرودرمی در اغلب موارد اشکال تشخیصی وجود دارد.

تظاهرات پوستی این سندرم شامل سفیدی پوست، هیپرپیگمانتاسیون، آتروفی چربی زیر پوست، هیپرکراتوز، دیستروفی ناخن و طاسی (آلوپسی) است.

ویژگیهای متمایز کننده پوستی اسکرودرمی از سندرم ورنر وجود سابقه پدیده رینود و زخمهای Pitting انگشتان، تنگ شدن دهان و اختلالات حرکتی مری می‌باشد.

دیستروفی ناخن، کاتاراکت زودرس، طاسی، دیابت و کلسیفیکاسیون جدار عروق تظاهرات شاخصی از اسکرودرمی نیستند (۸).

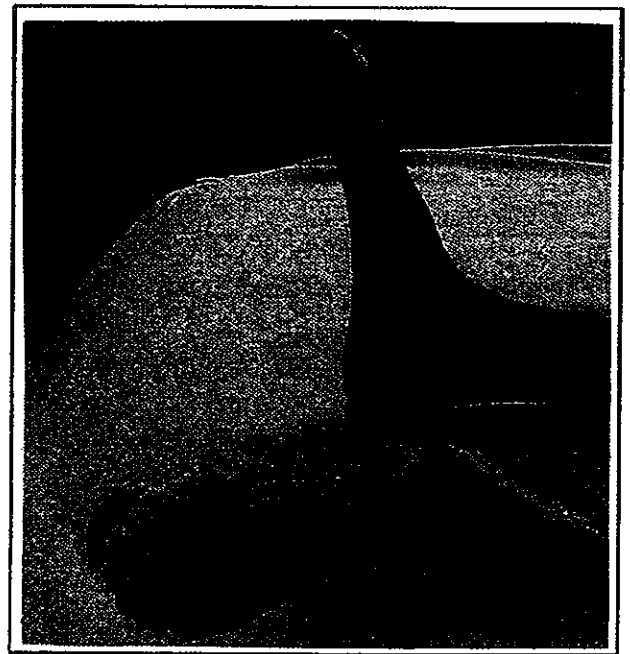
ناخنهای پای بیمار دیستروفیک و کف پای وی صاف بود، نبضهای شریان تیبیال خلفی و پشت پای غیر قابل لمس و قدرت عضلانی طبیعی بود (شکل شماره ۲).

پوست اندامهای فوقانی نازک بود اما سفیدی در آنها مشاهده نگردید.

اندامهای تناسلی و گندهای بیمار کوچکتر از حد عادی به نظر می‌رسید و معاینه عصبی نرمال بود.

در آزمایشهای بیمار بجز هیپرگلیسمی و ESR بالا یافته دیگری وجود نداشت.

در گرافی قفسه صدی آثار سل قدیمی ریه در قله ریه راست مشهود بود.



تصویر شماره ۲- تغییرات دیستروفیک ناخن هیپرپیگمانتاسیون پوست نازک و اسکروتیک

کلسیفیکاسیون در جدار شریانهای پوبلیتئال و تیبیال خلفی در گرافی ساق و پای بیمار مشاهده شد، اما ضایعه استخوانی وجود نداشت و در اسکن استخوان افزایش جذب غیرعادی مشاهده نگردید.

دانشیتومتری بیمار مطابق با اوستئوپوروز سراسری بود. بطوری که Tscore در فقرات L_۱-L_۲ بیمار، SD ۲/۷- بود.

در ایران هیچ گزارشی از سندرم ورنر در بررسیهای انجام شده وجود ندارد.

با توجه به استعداد بیشتر بیماران ورنر به انواع بدخیمیها (لوسمی، لنفوم، اوستئوسارکوم، ملانوم و منژیوما) بررسیهای بیشتر برای جستجوی بدخیمیها بخصوص با توجه به ESR بالای بیمار ضروری است (۵).

البته نتیجه این بررسیها در بیمار ما منفی بوده و ما ESR بالای بیمار را به عفونت مزمن پای بیمار نسبت دادیم.

منابع

1- Werner O., On cataract in conjunction with scleroderma. Doctoral dissertation, 1904, Royal ophth clinic, Adv Exp Med Biol, 1985, 190: 1-14.

2- Goto M., Takeuchi F., Tanimoto K., et al., Clinical, demographic and genetic aspects of Werner's syndrome in Japan, Adv Exp Med Biol, 1985, 190: 245-61.

3- Satoh M., Imai M., Sugimoto M., et al., Prevalance of Werner's syndrome heterozygotes in Japan, Lancet, 1999, May 22: 353(9166): 1766.

4- Gotto M., Tanimoto K., Horiuchi Y., Family analysis of Werner's syndrome, Clin Genet, 1981 Jan, 19(1): 8-15.

5- Khraishi M., Howard B., Little H., A patient with Werner's syndrome and osteosarcoma presenting as scleroderma, J Rheumatol, 1992 may, 19(5): 810-3.

6- Oshima J., Comparative aspects of the Werner's syndrome gene, In vivo 2000 Jan-Feb, 14(1): 165-72.

7- Tanabe M., Goto M., Evaluation of serum hyaluronan in Werner's syndrome, Gerontology, 2001, 42(2): 77-81.

8- Escalante A., Beardome TD., Kaufman RL., Musculoskeletal manifestations of Werner's syndrome, Semin Arthritis Rheum, 1989 Aug, 19(1): 1-8.

ازدواج فامیلی والدین بیمار و وجود مورد مشابه بیماری در بستگان بیمار احتمال ارثی بودن بیماری را تقویت می‌کند (۵).

در بررسی پاتولوژیک پوست بیمار، آتروفی داخلی چربی زیرپوست (فقدان کامل چربی زیرجلدی) و هیپرکراتوز (با تغییرات التهابی ثانویه) مشاهده گردید که برای سندرم ورنر بارز و شاخص می‌باشد.

همچنین هیچ‌گونه رسوب متراکم کلاژن که مطابق با اسکلرودرمی باشد در بیمار ما مشاهده نگردید.

هر چند بیمار ما شرح حال و سابقه‌ای از بیماری دیابت نمی‌داد اما در آزمایشهای مکرر هیپرگلیسمی اثبات گردید.

وقوع دیابت در اسکلرودرمی بیش از افراد عادی جامعه نیست اما همراهی آن با سندرم ورنر بطور مکرر گزارش شده است (۵ و ۸).

از سوی دیگر بیمار به علت مشکل زخم مقاوم به درمان ناحیه پا مراجعه کرده بود که از ویژگیهای بیماران با سندرم ورنر می‌باشد و در حدود نیمی از بیماران ورنر این عارضه ایجاد می‌شود این عارضه احتمالاً ثانویه به مشکلات عروقی و دیابت این بیماران می‌باشد (۸ و ۹).

هر چند زخمهای انگشتی در اسکلرودرمی شایع هستند اما اندازه و موقعیت زخم در بیمار ما مشخصه بیماری اسکلرودرمی نبود.

بطور کلی می‌توان گفت در یک فرد با سن تقویمی کمتر از سن ظاهری همراه با تظاهرات پوستی مشابه اسکلرودرمی بخصوص بدون سابقه فنومن رینود و با سایر ویژگیهای ذکر شده باید به فکر سندرم ورنر بود.

همچنین پایش‌های دوره‌ای برای رد بدخیمیهای ثانویه باید صورت گیرد و از درمانهای بی‌مورد اسکلرودرمی پرهیز گردد.

9- Lok C., Ruto f., Leg ulcer in Werner's syndrome, J Mal Vasc, 1991: 16(4): 381-2.

SCLERODERMA-LIKE SYNDROM (WERNER'S SYNDROM) "A RARE CASE REPORT"

^I
*M.B. Owlia, MD ^{II}
A. Haghghi, MD ^{III}
A. Javadzadeh, MD

ABSTRACT

Scleroderma-like syndromes are a group of disorders that mimic systemic sclerosis. Werner's syndrome is a genetically inherited syndrome that can be misdiagnosed as systemic sclerodermia. The syndrome is characterized by sclerosis or stiffening of the skin, progeris, bilatera I juvenile cataract, endocrinopathies, premature coronary artery disease, alopecia, nail plate changes, hyperpigmentation and susceptibility to malignant neoplasms. We describe a case of Werner's syndrome who presented with chronic leg ulcer and was misdiagnosed as systemic sclerosis for many years. We stopped unnecessary treatments and chronic leg ulcer was biopsied to rule out of skin cancer and managed locally by antibiotics and daily care.

Key Words: 1) Werner's syndrome 2) Progeria 3) Scleroderma-like syndrom 4) Systemic sclerosis

This article is presented in the 13th congress of Internal Medecine, in Tehran, 2001.

I) Assistant professor of Internal Medicine, Rheumatologist, Shahid sadoghi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran (*Corresponding author).

II) Assistant professor of internal medicine, Rheumatologist, Hormozgan University of Medical Sciences and Health Services, Boshehr, Iran.

III) Assistant professor of internal medicine, Rheumatology, Hazrat Rasol Akram Hospital, Satarkhan st., Niayesh Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.